

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1938

THÈSE

N°

538

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

GIRAUX Georges-Louis

Né le 10 septembre 1909, à Langres (Haute-Marne)

**Considérations critiques
sur le traitement
du coma barbiturique**

Président : M. VILLARET, Professeur

LANGRES

IMPRIMERIE SAINT-PIERRE

8, RUE TASSEL, 8

1938

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1938

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

GIRAUX Georges-Louis

Né le 10 septembre 1909, à Langres (Haute-Marne)

**Considérations critiques
sur le traitement
du coma barbiturique**

Président : M. VILLARET, Professeur

LANGRES

IMPRIMERIE SAINT-PIERRE

8, RUE TASSEL, 8

1938

LE DOYEN TIFFENEAU.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINÉ.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
	LOEPER.
Clinique médicale	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GULLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNEO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	JEANNIN.
	LEVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	M. VILLARET.
Clinique de la Tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique cardiologie	LAUBRY.
Clinique d'Assistance Médico-sociale	CROUZON.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE Pathologie chirurgicale
 BARIÉTY Pathologie médicale.
 BÉNARD (Henri). Pathologie médicale.
 BERNARD Etienne. Pathologie médicale.
 BESANÇON (Justin) Hydrologie.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BULLIARD Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHEVALLIER ... Pathologie médicale.
 COSTE Pathologie médicale.
 DOGNON Physique.
 FEY Urologie.
 FUNCK Pathologie chirurgicale
 GALLIARD Parasitologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 DE GAUDART D'ALLAINES . Pathologie
 chirurgicale.
 GAYET Physiologie.
 DE GENNES Pathologie médicale.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 HAZARD Pharmacologie.
 HUGUENIN Anatomie pathologique
 JOANNON Hygiène.
 LACOMME Obstétrique.

MM.

LANTUEJOUL .. Obstétrique.
 LAROCHE (Guy) . Pathologie médicale.
 LAVIER Parasitologie.
 LELONG Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale
 Mlle J. LÉVY Pharmacologie.
 LÉVY-VALENSI .. Neurologie et Psychiâ-
 trie.
 MÈNÉGAUX Pathologie chirurgicale
 MOLLARET Pathologie médicale.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET .. Pathologie chirurgicale
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 PETIT-DUTAILLIS .. Pathologie chirur-
 gicale.
 PIÉDELIEVRE .. Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RENARD Ophtalmologie.
 RICHEL Physiologie.
 SANNIÉ Chimie biologique.
 SÈNEQUE Pathologie chirurgicale
 TROISIÈRE Pathologie expérimentale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT Physiologie.
 GUÉNIOT Obstétrique.
 HEITZ-BOYER .. Pathologie chirurgicale

MM.

LARDENNOIS Pathologie chirurgicale
 LE LORIER Obstétrique.
 SCHWARTZ Pathologie chirurgicale
 VAUDESCAL Obstétrique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

MM.		MM.	
ALAJOUANINE ..	} Clinique médicale.	BASSET	} Clinique chirurgicale.
AUBERTIN		BROCQ	
BRULÉ		CADENAT	
CHABROL		GATELLIER	
DONZELOT		MOURE	
DUVOIR		QUENU	
LIAN		VELTER	
PASTEUR - VAL- LERY - RADOT			
SÉZARY			

MM.	
ECALLE	} Clinique obstétricale.
METZGER	

V. — CHARGÉS DE COURS.

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Éducation physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans des dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA FEMME

A MA FILLE

A MA MÈRE, A MON PÈRE

A MA TANTE, A MON ONCLE
à la mode de Bretagne

*témoignage de mon affection
et de ma profonde reconnaissance.*

A MA SŒUR

A MON FRÈRE

A MES BEAUX-PARENTS

A MA BELLE-SŒUR

A MON BEAU-FRÈRE

A MES PARENTS

A MES AMIS

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur Maurice VILLARET

PROFESSEUR DE CLINIQUE PROPÉDEUTIQUE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS
MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

*qui nous a fait l'honneur d'accepter la
présidence de cette Thèse.*

*Témoignage de notre respectueuse recon-
naissance.*

A Monsieur le Professeur agrégé L. JUSTIN-BESANÇON

AGRÉGÉ DE LA CHAIRE D'HYDROLOGIE THÉRAPEUTIQUE
ET DE CLIMATOLOGIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS
MÉDECIN DES HÔPITAUX DE PARIS
DOCTEUR ÈS SCIENCES
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

*qui en toute circonstance m'a témoigné un
très bienveillant intérêt et dont les précieux
conseils ont été pour moi un perpétuel
réconfort.*

*Qu'il veuille bien trouver ici l'expression
de mon infinie gratitude.*

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX :

Monsieur le Professeur SERGENT

PROFESSEUR HONORAIRE DE CLINIQUE PROPÉDEUTIQUE
MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

Monsieur le Professeur LœPER

PROFESSEUR DE CLINIQUE MÉDICALE
MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

Monsieur le Docteur HALBRON

MÉDECIN DE L'HÔTEL-DIEU

Monsieur le Docteur KUSS

CHIRURGIEN DE L'HÔPITAL DE LA Pitié

Monsieur le Professeur agrégé VIGNES

ACCOCHEUR A L'HOSPICE DES ENFANTS ASSISTÉS

A Monsieur le Docteur Alain-Rubens DUVAL

Témoignage de très cordiale sympathie.

A Monsieur le Docteur Maurice RACINE

ANCIEN CHEF DE CLINIQUE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Hommage respectueux et reconnaissant.

Au Médecin Capitaine CROSNIER

MÉDECIN DES HÔPITAUX MILITAIRES

Hommage respectueux et reconnaissant.

Au Docteur POVILEWICZ

ANCIEN CHEF DE CLINIQUE A LA FACULTÉ

Respectueuse reconnaissance.

INTRODUCTION

La thérapeutique strychnique du coma barbiturique avait fait naître les plus grands espoirs, puisque IDE, le promoteur de cette méthode, en Europe, écrivait en 1933 qu' « il ne devrait plus y avoir de morts par le véronal ou le gardénal ».

S'il est indiscutable que la strychnothérapie permet de sauver de nombreux intoxiqués, voués à une mort certaine sans ce traitement, les échecs demeurent cependant trop fréquents, soit que la strychnine semble sans action sur certaines formes malignes du coma barbiturique, soit que, le coma s'étant dissipé, la mort survienne au bout de deux ou trois jours, du fait de complications cardio-vasculaires ou pulmonaires.

Nous nous efforcerons tout d'abord de rechercher la cause de ces échecs de la strychnothérapie, à la faveur de récentes acquisitions dans le domaine de la clinique, de la physio-pathologie et de la pharmacodynamie ; nous en déduirons ensuite des modifications éventuelles qui nous semblent devoir être apportées à la thérapeutique classique du coma barbiturique.

HISTORIQUE

Dès 1904, un an après la synthèse de la malonylurée, par FISCHER et VON MEHRING et l'introduction en thérapeutique de la diethyl-malonylurée, les premiers accidents toxiques sont signalés. D'abord rares, sporadiques, l'intoxication aiguë par tentative de suicide augmente de fréquence d'année en année, avec une rapidité foudroyante, surtout depuis la fin de la guerre.

En 1925, dans sa thèse, TARDIEU fait une revue générale de la question : la thérapeutique se réduisait alors à l'évacuation du contenu gastrique par lavage de l'estomac ou grâce aux vomissements provoqués par l'apomorphine, ou des saignées répétées et à l'administration, à titre de toniques généraux, de camphre, de caféine, d'adrénaline ou de strychnine (RENOUF) aux doses usuelles.

En 1881, HOGGARD et GREENBERG, BARLOW et CLEVELAND, KEMPF, MAC CALLUEN et LERPOS découvrirent l'antidotisme des dérivés barbituriques vis-à-vis de la strychnine et l'efficacité de ces substances dans le traitement de l'intoxication strychnique.

C'est alors que IDE eut l'idée de traiter le barbiturisme aigu par l'administration de strychnine à doses massives : les premiers résultats furent très favorables. Cette méthode, dont la diffusion fut rapide, suscita le plus grand enthousiasme, à la suite des observations de Mme BERTRAND FONTAINE, de HARVIER, de BRULÉ, de FLANDIN.

Bientôt, cependant, de nombreux échecs sont signalés. C'est alors qu'à la faveur de recherches physiopathologiques plus précises, on vient à contester l'antidotisme absolu entre les deux substances. Plus encore, certains auteurs attribuent au traitement strychnique certaines complications cardio-vasculaires et tendent à lui substituer d'autres « antidotes » tels que la coramine ou que l'alcool. Mais la plupart des thérapeutes, en France, considèrent la strychnine comme le traitement fondamental du barbiturisme et en attribuent les échecs, soit à une posologie trop timide, soit à l'institution trop tardive de cette médication.

Enfin tout récemment, et principalement en Europe Centrale, l'action favorable de l'administration d'analeptiques centraux et périphériques a été soulignée, certains même avec OURY, BESSON et BOUCHARA, ROCH, SCICLOUNOFF et HENRY la considèrent comme supérieure à celle de la strychnine.

ETUDE CLINIQUE

Avant de rechercher le mécanisme des échecs de la strychnothérapie, il importe de jeter un coup d'œil sur *l'expression clinique de ces comas barbituriques mortels*.

On peut distinguer deux éventualités différentes : ou bien il s'agit d'une véritable *forme maligne*, aboutissant à la mort en 24 ou 36 heures, dans le coma, sans que l'administration de strychnine à doses massives ait semblé déterminer quelque modification ; ou bien il s'agit de *l'évolution secondairement maligne* de certaines intoxications, qui ont d'abord cédé au traitement strychnique, en raison de la survenue de complications pulmonaires ou cardiaques.

I. — *La forme d'emblée maligne* du barbiturisme aigu se reconnaît dès le premier examen clinique. Le coma est complet, coma carus, avec hypotonie musculaire extrêmement marquée, et abolition de tous les réflexes tendineux, pupillaires et cornéens. La température s'élève en flèche à 40°, atteint et dépasse 41° en quelques heures. La respiration est embarrassée et irrégulière. Mais ce qui frappe surtout, c'est le faciès de l'intoxiqué, au teint d'une pâleur grisâtre ou livide, aux lèvres bleuâtres : le pouls est imperceptible, les bruits du cœur sont sourds et rapides, il existe un effondrement tensionnel profond ; c'est le tableau habituel du *collapsus vasculaire, rapidement fatal*.

II. — *Les complications évolutives* peuvent parfois venir assombrir le pronostic de certains comas barbituriques dont l'évolution favorable semblait se dessiner, après avoir cédé à la médication strychnique : il s'agit principalement de *collapsus vasculaire* ou de *pneumopathies infectieuses*.

Bien que certains cliniciens signalent comme un fait remarquable l'absence habituelle de troubles cardiaques et vasculaires au cours de la forme commune du coma barbiturique, il faut cependant retenir que la congestion diffuse les téguments et une tendance hypotensive assez nette traduisent un trouble discret de la circulation périphérique.

En raison de cette véritable méiopragie circulatoire, la moindre cause peut déclencher un collapsus grave. C'est parfois le fait d'une manœuvre thérapeutique trop brutale, une *ponction lombaire*, comme dans l'observation de Et. BERNARD et LEROUX-ROBERT ou bien un *lavage d'estomac*, ainsi que le signalent SCICLOUNOFF et HENNY et que nous l'avons observé nous-même. Dans d'autres cas, c'est insidieusement et sans cause apparente que le collapsus survient, parfois plusieurs heures après la disparition du coma. Aussi *conçoit-on l'importance de surveiller fréquemment la tension artérielle, au cours et même au décours du coma, en raison de la latence habituelle de cet accident*.

Les complications pulmonaires infectieuses se développent à la faveur de désordres circulatoires du domaine de la petite circulation. Dès les premières heures de l'intoxication, en effet, il est fréquent de saisir, à l'examen pulmonaire, une zone de submatité avec silence respiratoire ou bouffées de râles fins qui traduisent des foyers d'atélectasie, d'œdème aigu ou d'apoplexie pulmonaire, d'origine purement vasomotrice et que l'on voit souvent s'effacer rapidement au décours du coma. La persistance de ces signes, jointe à l'élévation thermique et à une leucocytose durables tradui-

sent l'infection secondaire, souvent fatale sur ce terrain, de lésions primitivement mécaniques.

A l'origine de la plupart de ces *comas barbituriques mortels*, on retrouve souvent un facteur étiologique commun, le *retard apporté à la médication strychnique*. Aussi certains n'ont-ils pas hésité à considérer comme pratiquement fatal le pronostic des comas dont le traitement est commencé après la cinquième heure.

PHYSIOPATHOLOGIE DE L'INTOXICATION BARBITURIQUE

Absorbé par voie digestive, le toxique, avant de diffuser dans l'ensemble de l'organisme, passe obligatoirement par l'étape hépatique.

I. — *L'accumulation de dérivés barbituriques dans le foie* a pu être démontrée par le dosage de ces substances dans les viscères des intoxiqués : TRÉMOLIÈRES, TARDIEU et CORTEAUD fournissent les chiffres suivants :

— Foie	0,39 %
— Cerveau	0,13 %
— Autres organes	0,06 à 0,03 %

Le foie contient donc environ dix fois plus de substance toxique que la plupart des autres viscères.

L'examen histologique du foie, aussi bien sur les pièces d'autopsie que sur les prélèvements effectués sur des animaux intoxiqués expérimentalement, révèle, à côté d'une congestion vasculaire diffuse, des lésions parenchymateuses assez inconstantes : tantôt on ne décèle qu'une tuméfaction discrète des cellules hépatiques, tantôt on observe des lésions plus accusées de dislocation trabéculaire ou de plages d'hépatite dégénérative, sans systématisation topographique particulière. MEISNER insiste sur *la disparition très rapide des réserves glycogéniques* et signale dans quelques cas une surcharge graisseuse discrète.

Ces modifications histochimiques, cette congestion hépatique sont à rapprocher de constatations analogues observées au cours de l'intoxication urémique et qui ont été interprétées par RUBENS-DUVAL comme des manifestations de l'activité antitoxique du foie vis-à-vis de substances azotées nocives.

Ces faits conduisent à penser que le foie n'exerce pas seulement sa fonction d'arrêt vis-à-vis des barbituriques, mais également sa *fonction antitoxique* en modifiant la structure chimique de ces corps : on a voulu en trouver la preuve dans *l'élévation de l'azotémie* vers le troisième jour de l'intoxication, et qui résulterait de la libération de l'urée aux dépens des barbituriques.

Cependant, au cours des intoxications massives, le foie est incapable de fixer la totalité du toxique ; il semble même qu'une partie du poison retenu par le foie s'en échappe, comme par vagues successives (MASSIÈRE et BEAUMONT) et vient diffuser dans le reste de l'organisme.

II. — La plus grande partie du toxique qui a franchi la barrière hépatique va se fixer sur les centres nerveux cérébro-spinaux et tout particulièrement sur les *centres végétatifs de la région diencéphalique*. Les recherches anatomo-pathologiques et physio-pathologiques ont révélé que la toxine y détermine très tardivement de véritables lésions et que l'atteinte reste longtemps purement fonctionnelle.

C'est à la dépression, puis à l'inhibition des centres régulateurs basilaires que le coma barbiturique doit sa physionomie particulière : la léthargie, tout d'abord, dépend de l'atteinte du centre régulateur du sommeil ; la fièvre objective un dérèglement très sérieux des centres thermo-régulateurs basilaires ; de même les variations de la formule sanguine obéissent vraisemblablement au même mécanisme.

Ces manifestations vasomotrices, qu'il s'agisse de la congestion diffuse des téguments, de manifestations congestives pulmonaires, des accidents de collapsus périphériques, si spéciaux au coma barbiturique, semblent relever d'un double mécanisme. D'une part, la régulation centrale ou *bulbaire* de la vaso-motricité peut être troublée, soit directement par imprégnation toxique du bulbe, soit indirectement selon un mécanisme de répercussivité.

D'autre part, HEYMANS avec S. BOUCKAERT et F. BAYLESS a pu établir que les barbituriques peuvent déprimer et même supprimer la régulation proprioceptive de la pression artérielle : on sait que celle-ci consiste en réflexes vaso-moteurs, dont l'origine se trouve au niveau de certaines zones vasculaires baro-sensibles (crosse de l'aorte, sinus carotidien, terminaisons des veines caves, artère pulmonaire, territoire vasculaire coelio-mésentérique) et dont les centres sont étagés dans les formations végétatives cérébro-spinales.

En résumé, les accidents du barbiturisme aigu relèvent de troubles fonctionnels frappant toute une série de mécanismes de la vie végétative. *Cette atteinte fonctionnelle, et non véritablement lésionnelle, rend possibles des tentatives thérapeutiques du domaine de l'antidotisme ou de l'antagonisme.*

MECANISME PHYSIOLOGIQUE DE L'ACTION THERAPEUTIQUE DE LA STRYCHNINE DANS LES INTOXICATIONS BARBITURIQUES

A la suite de la découverte de HAGGARD et GREENBERG et de son application au traitement des comas barbituriques, on a essayé de préciser le mécanisme physiologique de la strychnothérapie. MASSIÈRE et BEAUMONT, CARRIÈRE et ses collaborateurs, ont apporté en France une contribution importante à ce problème.

I. — On dit qu'il y a *antidotisme* lorsque l'administration d'une substance, dite antidote, en se combinant au toxique, supprime l'action nocive de celui-ci. C'est habituellement en modifiant les propriétés physiques ou chimiques des toxiques que l'antidote produit son effet.

Dans le cas qui nous intéresse, l'adjonction de strychnine à une solution de barbituriques ne modifie pas le coefficient de partage de la solubilité de ce corps dans un mélange hydro-lipoïdique. On sait en effet, depuis Hans MEYER et OVERTON que, pour déterminer la narcose, un corps doit être à la fois soluble dans l'eau, pour pouvoir être transporté par les humeurs, et dans les lipoïdes pour pouvoir se fixer dans les cellules nerveuses.

Or, la strychnine n'empêche ni ne diminue la solubilité des barbituriques dans les lipoïdes : ce n'est donc pas selon un processus physique que s'exerce l'antidotisme entre ces deux substances.

S'agit-il d'un antidotisme *par action chimique* ? Le fait est incontestable depuis les travaux de V. DE LAVERGNE. Dans ce cas, l'adjonction de l'antidote au toxique réalise une véritable neutralisation, comparable à celle d'un acide par une base, si bien que dans un mélange des deux corps en proportions définies, la combinaison qui en résulte est totalement dépourvue d'effets physiologiques. Cet antidotisme s'observe effectivement pour des *doses modérées* et même pour la dose létale des somnifères ; mais à partir d'une certaine quantité de toxique — bien supérieure à la dose mortelle, mais souvent absorbée dans le but de suicide — cette neutralisation ne se produit pas complètement : au lieu de réaliser une combinaison atoxique, le mélange comprend trois phases gardant chacune leur action physiologique particulière :

— Combinaison strychnine — barbiturique, atoxique (V. DE LAVERGNE) :

- Barbiturique, qui restent fixés isolément sur les centres
- Strychnine, nerveux, expliquant la persistance des acci-
- dents primitifs et l'apparition éventuelle de
- phénomènes de strychnisme, par *cumul*
- toxique*.

Le mécanisme de l'antidotisme ne joue donc que d'une façon très imparfaite dans la plupart des cas d'intoxication volontaire par les somnifères.

II. — *L'antagonisme* existe entre deux poisons lorsque les effets nocifs d'un toxique sont combattus par un deuxième toxique qui exerce, sur le même appareil, une action pharmacodynamique inverse.

C'est ainsi que, pour CHAVANY, les barbituriques sont des dépresseurs du système végétatif axial, localisé dans la région diencephalique, alors que la strychnine serait l'excitant spécifique de ces mêmes centres. En effet, à l'action sédatrice et hypnotique des dérivés

de la malonylurée, s'oppose l'angoisse et l'agitation que détermine la strychnine. L'hypotonie musculaire et la diminution des réflexes sont la conséquence de l'intoxication barbiturique, alors que la strychnine accentue le tonus musculaire, exagère les réflexes et aiguise les perceptions sensorielles.

Mais la strychnine ne présente pas aussi nettement cet antagonisme vis-à-vis des accidents bulbaires secondaires de l'intoxication barbiturique : si elle régularise souvent le rythme respiratoire, elle n'a par contre *aucune action sur les phénomènes de collapsus cardio-vasculaire*.

Pour CHAVANY, c'est seulement par le mécanisme de l'antagonisme que la strychnine combat les accidents du barbiturisme aigu ; les insuccès de la strychnothérapie seraient dus soit au *retard* dans l'application du traitement, soit en raison d'une *sensibilité élective* du sujet vis-à-vis des barbituriques.

III. — *La strychnothérapie à doses massives est-elle complètement dénuée de tout inconvénient ?*

Tel est le problème qu'ont posé et tenté de résoudre CARRIÈRE, HURIEZ et WILLOQUET, à l'occasion d'un cas de mort rapide, peu de temps après une injection intraveineuse de strychnine au cours d'un coma barbiturique. Ces auteurs ont recherché, par de nombreuses observations sur l'animal, si l'administration de fortes doses de strychnine, chez des animaux intoxiqués par divers barbituriques, pouvait déterminer des altérations anatomiques viscérales plus accusées que chez des animaux témoins, ayant reçu seulement la dose comateuse de toxique : en fait, les lésions observées dans les deux éventualités sont très comparables ; toutefois, chez les animaux soumis à de fortes doses de strychnine, ces auteurs ont constaté des lésions pulmonaires plus importantes. Ils insistent également sur certains troubles électro-cardiographiques qui leur semblent déterminés par la strychnothérapie à doses massives.

Ces recherches paraissent néanmoins justiciables de quelques critiques, ainsi que FLANDIN l'a souligné. En particulier, les troubles électro-cardiographiques peuvent être obtenus par la seule toxicité des barbituriques. Leur survenue au cours de la strychnothérapie, alors que les symptômes habituels du barbiturisme régressent, indique seulement que l'antidotisme de la strychnine ne joue pas vis-à-vis des troubles cardio-vasculaires.

IV. — Dès lors, les recherches pharmacodynamiques se sont appliquées à combler cette lacune de l'antidotisme strychnique et l'intérêt s'est bientôt concentré autour des *analeptiques centraux* tels que le camphre et certains dérivés de la pyridine, de la phényléthylamine (camphramine, acide pyridine B carbonique en particulier). Il existe en effet entre ces corps et les dérivés de la malonylurée un véritable antagonisme qui porte principalement sur les troubles respiratoires et cardio-vasculaires, mais qui affecte également les autres symptômes et possède une action « réveillante » et convulsivante non négligeable.

Les analeptiques vasculaires périphériques (adrénaline, éphédrine, pressédrine) possèdent une action synergique de ces analeptiques centraux et constituent une utile médication adjuvante : la synergie la plus employée est celle de l'adrénaline et du camphre et celle de la pressédrine et de la camphramine.

CARRIÈRE, HURIEZ et WILLOQUET, dans un ordre d'idée tout différent, ont étudié l'action thérapeutique de l'*alcool éthylique* administré par voie intra-veineuse en solution à 30 %. Cet emploi est vivement critiqué par FLANDIN qui considère que l'alcool est au même titre que les dérivés de la malonylurée un dépresseur des centres végétatifs axiaux. Cependant l'action favorable de l'alcoolothérapie peut s'expliquer par un mécanisme de phylaxie : l'alcool,

toxique bénin, en se fixant sur certaines cellules nerveuses encore indemnes, les protégerait d'une atteinte plus redoutable, due aux barbituriques. Ainsi ce traitement serait-il légitime et plus particulièrement indiqué lorsque l'on redoute une complication pulmonaire en raison de l'action antiseptique de l'alcool.

TRAITEMENT DU COMA BARBITURIQUE

Nous pouvons maintenant déduire le traitement rationnel du coma barbiturique à la faveur des notions cliniques et physiopathologiques précédentes.

Rappelons-en les données fondamentales :

1) Le toxique est absorbé par *voie digestive*.

2) *Il s'accumule d'abord dans le foie.*

3) Mais une certaine quantité de toxique franchit la barrière hépatique et vient se fixer sur le système nerveux central, en particulier sur *les centres végétatifs diencéphaliques et bulbaires.*

4) Les troubles que détermine le toxique sont le fait d'une *atteinte fonctionnelle* des centres nerveux et de ce fait peuvent être favorablement influencés par *l'action antagoniste de la strychnine.*

5) Mais la strychnine est dépourvue d'efficacité vis-à-vis des *désordres circulatoires* dont dépendent les deux complications majeures du barbiturisme aigu, le *collapsus vasculaire* et les *infections pulmonaires.*

6) Aussi les *analeptiques centraux*, qui possèdent un antagonisme manifeste vis-à-vis des troubles respiratoires et circulatoires déterminés par les barbituriques, sont le complément indispensable de la strychnothérapie.

Dans ces conditions, nous étudierons successivement les indications et la technique :

- de la thérapeutique soustractive,
- de la strychnothérapie,
- des analeptiques centraux et périphériques,
- de diverses thérapeutiques adjuvantes.

I. — A propos de la *thérapeutique soustractive*, nous ne ferons que rappeler la brutalité du lavage de l'estomac, qui a pu, dans plusieurs cas, déclencher un collapsus vasculaire grave. Aussi pensons-nous qu'il est prudent de faire précéder cette manœuvre d'une injection de pressyl, afin d'éviter le collapsus.

II. — *Technique de la strychnothérapie.*

Malgré la faveur presque exclusive dont jouissent dans certains pays les analeptiques centraux, la strychnine constitue cependant la base fondamentale du traitement du barbiturisme aigu.

En regard des précisions que fournit l'étude physiologique de l'intoxication barbiturique et de son traitement, il faut convenir que la formule « frappe vite, fort, longtemps » résume d'une façon bien vague la technique de la strychnothérapie. Veut-on chercher plus de précisions ? On ne rencontre que contradictions : certains conseillent des doses de 1 cgr., de 2 cgr., voire même de 5 cgr. ; d'autres se contentent d'administrer la strychnine par milligrammes ou même négligent délibérément une thérapeutique à leur avis infidèle et dangereuse ; mêmes contradictions dans la répétition des doses, dans la durée du traitement.

Ces imprécisions, cet empirisme, pour ne pas dire cet arbitraire qui président actuellement à la conduite du traitement strychnique, tiennent du fait que l'on ne sait comment préciser la posologie de la strychnine, problème en apparence insoluble puisqu'il en com-

porte plusieurs inconnues : la dose de toxique absorbée, la susceptibilité individuelle, soit au toxique, soit au médicament.

Et, cependant, ces inconnues sont négligeables : en effet, puisque la strychnine agit comme antagoniste des barbituriques, la dose thérapeutique ne sera pas atteinte tant que les effets pharmacodynamiques de cette drogue ne se produiront pas ; ainsi, la réapparition puis l'exagération des réflexes tendineux constitue le test le plus simple et le plus précis pour la détermination de la dose utile.

Cette dose nécessaire doit être administrée d'emblée, dans le plus court délai : ce n'est pas en plusieurs heures, par une série d'injections espacées toutes les demi-heures que cette dose utile doit être administrée — on perd ainsi un temps précieux — mais en quelques minutes, par une *injection massive, continue et très lente*, sous le contrôle permanent de l'étude des réflexes tendineux, sensitifs, douloureux, sensoriels, etc. Cette dose en général n'est pas suffisante et a besoin d'être renouvelée, car le coma ne se dissipera complètement que dans les heures suivantes.

Voici le mode opératoire que nous utilisons : une seringue est remplie d'une solution de sulfate de strychnine au millième. L'injection est poussée *très lentement* dans une veine du pli du coude à raison de *cinq milligrammes de strychnine* (ou 5 cc. de la solution) par minute environ. Pendant ce temps, un aide étudie en permanence l'ensemble des réflexes : lorsque ceux-ci réapparaissent de façon vive, on arrête immédiatement l'injection intra-veineuse : la dose utile est atteinte. En raison de la diffusibilité extrême de la drogue et de son extraordinaire rapidité d'action, on n'a nullement à redouter des accidents de strychnisme par accumulation.

Puis de demi-heure en demi-heure et enfin d'heure en heure jusqu'au réveil on maintient le malade sous l'influence de la dose *physiologiquement utile et cliniquement contrôlée* de strychnine.

III. — *Le traitement du collapsus circulatoire.*

Le collapsus circulatoire précoce, celui des formes malignes du coma barbiturique, nécessite un traitement d'attaque par les analeptiques centraux comme le camphre ou la camphramine, seuls médicaments qui peuvent parer au défaut de l'antagonisme strychnique vis-à-vis des accidents circulatoires. Ces substances doivent être administrées par voie intraveineuse, à doses massives et répétées, à intervalles fréquents, tant que le redressement tensionnel n'a pas traduit la terminaison du collapsus. Les analeptiques centraux très diffusibles sont rapidement absorbés et éliminés et présentent une marge thérapeutique très large : leur emploi à dose massive et répétée n'expose donc pas aux accidents toxiques.

Dans cette éventualité, le traitement par les analeptiques centraux doit précéder la strychnothérapie, et ceci pour une double raison : d'abord parce qu'il est naturel d'essayer de combattre, en premier lieu, l'inhibition des mécanismes des fonctions vitales de l'organisme, ensuite parce qu'une strychnothérapie massive préalable sensibilise le sujet à l'action convulsivante que possèdent également ces substances et, limitant ainsi leur emploi, empêche souvent de les utiliser à la dose efficace.

Dans les formes habituelles du coma barbiturique, des doses moyennes d'analeptiques centraux et périphériques constituent la thérapeutique prophylactique du collapsus tardif et, vraisemblablement aussi, des complications pulmonaires en améliorant le régime de la petite circulation. En particulier, il faut souligner l'importance de l'administration de ces analeptiques quelques minutes avant de procéder au lavage de l'estomac, cause déclenchante possible du collapsus vasculaire.

Les collapsus vasculaires tardifs, en particulier ceux qui surviennent lorsque le coma s'est dissipé, souvent à l'occasion de complications pulmonaires, sont essentiellement des collapsus périphériques

et relèvent avant tout des *analeptiques périphériques* (adrénaline, éphédrine, pressédrine). En raison de leur action brusque et fugace, il est nécessaire de les administrer d'une *façon permanente*, par instillation goutte à goutte d'une solution très diluée de médicament dans le sérum glucosé ou physiologique, lorsqu'il s'agit d'un médicament d'action fugace, comme l'adrénaline. Par contre, pour le pressyl qui a une action très prolongée, il suffit d'injecter une ampoule toutes les 3 ou 4 heures par voie intra-veineuse ou sous-cutanée.

IV. — *Les soins* ne seront pas ménagés à l'intoxiqué : réchauffé à son arrivée à l'hôpital, des enveloppements frais peuvent lui être appliqués si la fièvre devient excessive. En particulier, on veillera à éviter la deshydratation, favorisée par les sueurs profuses et la dyspnée : atmosphère de la chambre saturée de vapeur d'eau, goutte à goutte rectal, boissons abondantes dès que l'intoxiqué est capable de s'alimenter. Enfin, dès les premières heures, les *extraits hépatiques injectables*, le *sérum glucosé* trouvent leur indication pour soutenir l'activité antitoxique du foie.

Enfin l'apparition de troubles respiratoires justifie l'injection d'aminophylline ou de caféine.

OBSERVATIONS

La première observation concerne une intoxiquée, traitée selon la routine habituelle, et constitue un échec, l'administration de strychnine et d'analeptiques à doses massives ayant été décidée trop tardivement.

OBSERVATION I.

Madame M..., 39 ans, est amenée le 24 novembre 1937, à 7 h. du matin, à l'hôpital Broussais. Elle aurait absorbé, la veille, vers 20 heures, 3 gr. 60 environ de gardénal.

A l'entrée, la malade est dans un coma profond, avec résolution musculaire complète et abolition de tous les réflexes tendineux. La température est basse ($35^{\circ}5$), ainsi que la tension artérielle (7-4). D'ailleurs, une cyanose légère de la face objective ce collapsus périphérique.

On pratique immédiatement le lavage de l'estomac, puis on commence le traitement strychnique.

a) *De 7 h. à 9 h. 30*, la malade reçoit 3 centigrammes de strychnine à raison d'un centigramme par demi-heure. On lui associe des injections sous-cutanées de camphre qui n'ont aucune action sur le collapsus vasculaire.

b) *De 10 h. à 20 h.*, la malade reçoit 14 centigrammes de strychnine, à raison de deux centigrammes toutes les deux heures environ. Vers 18 heures, les réflexes apparaissent pour la première fois. On administre en outre de l'éphédrine à la dose de 3 centigrammes toutes les trois heures : ce traitement détermine un relèvement rapide et stable de la tension artérielle à 9-7.

c) *De 21 h. à 24 h.*, on fait, à une heure d'intervalle, quatre injections de trois centigrammes de strychnine. Les réflexes tendineux persistent et la malade réagit faiblement pendant les piqûres. Cependant, la température est montée en flèche à 40°, et l'auscultation révèle un foyer de crépitants fins au sommet droit.

d) *De 1 h. à 8.*, en raison de l'apparition de quelques convulsions toniques à la suite de la dernière injection et dans la crainte de voir survenir des accidents d'intoxication strychnique, on décide d'administrer seulement un demi-centigramme d'alcaloïde toutes les deux heures, par voie sous-cutanée.

e) *A 8 heures du matin*, la malade est toujours dans le coma profond ; les réflexes tendineux sont de nouveau abolis. Le visage est légèrement cyanosé, couvert de sueurs ; la respiration est rapide et superficielle ; la température atteint 40° ; la tension artérielle s'est de nouveau effondrée à 5-6.

f) *Pendant les 24 heures suivantes*, se déroule une véritable phase négative pendant laquelle tous les traitements, même à dose massive, ne déterminent aucune réaction : les injections intra-veineuses d'adrénaline (1 mgr.), de caféine, d'aminophylline, ne modifient en aucune manière le collapsus circulatoire.

D'autre part, l'injection intra-veineuse de cinquante centigrammes de strychnine en cinq heures ne détermine pas la moindre ébauche du retour de la réflectivité tendineuse.

Dans ces conditions, la mort ne tarde pas à apparaître, le 26 novembre, à 8 heures du matin, dans l'hyperthermie.

Ainsi, chez cette femme, entrée à l'hôpital dans un coma complet, avec collapsus vasculaire grave, les accidents circulatoires ont regressé assez rapidement, grâce à l'administration de doses importantes d'éphédrine. Malheureusement, ce traitement discontinu n'a pas été prolongé suffisamment pour éviter une récurrence du collapsus. D'autre part, la dose minima active de strychnine n'a été obtenue *qu'après un retard de 24 heures, qui suffit à expliquer l'échec thérapeutique.*

*
**

La seconde observation constitue un exemple typique du collapsus déterminé par le tubage gastrique et montre l'efficacité de l'administration précoce et d'emblée de la dose utile de strychnine. Malheureusement, la récurrence du collapsus, la survenue d'accidents pulmonaires infectieux, a enlevé la malade trois jours après la fin du coma. Peut-être l'emploi d'analeptiques centraux et périphériques à doses plus élevées que celles que nous avons utilisées, aurait-elle modifié l'évolution.

OBSERVATION II.

Mlle J... Hélène, 27 ans, est amenée, en plein coma, à l'hôpital Broussais, le 6 février 1938, vers 2 h. 30.

Elle aurait absorbé au début de la matinée le contenu de plusieurs flacons de divers hypnotiques spécialisés : la dose de toxique ingéré semble dépasser cinq grammes de barbituriques et comporte une quantité notable d'alcaloïdes de la belladone.

Un médecin, avant de la faire transporter à l'hôpital, a pratiqué une injection d'apomorphine.

À l'entrée, le coma est complet, avec abolition des réflexes tendineux et de toute sensibilité. La respiration est régulière. On note toutefois que le faciès est livide et que les lèvres sont cyanosées. Le pouls est très accéléré, en désaccord avec la température (37°).

On pratique d'abord un lavage de l'estomac. Au cours de cette opération, le collapsus cardio-vasculaire, noté dès l'abord, s'aggrave subitement : le pouls devient incomptable, filant, la tension artérielle ne peut être prise à l'appareil de Vaquez.

L'état paraît si immédiatement alarmant, que l'on fait immédiatement une injection sous-cutanée de 1 mgr. d'adrénaline, suivie aussitôt de l'injection intra-veineuse de 4 ampoules de Pressyl. On perçoit alors, au sphygmomanomètre, quelques bruits artériels entre 5 et 7 ; puis la cyanose disparaît et les pommettes se recolorent ; enfin, dix minutes environ après ces injections, la tension artérielle est de 16-9.

Dès ce moment (14 h. 15), on commence le traitement strychnique. Selon la technique que nous avons précisée, on injecte très lentement dans une veine du pli du coude une solution de sulfate de strychnine à 1 p. 1000. Après l'injection d'une quantité équivalant à quatre centigrammes de sulfate de strychnine, tous les réflexes tendineux apparaissent à la fois ; ils sont particulièrement vifs, ils persisteront pendant tout le reste de l'évolution bien que l'on arrête définitivement dès ce moment le traitement strychnique.

Dans le courant de la soirée, vers 16 heures, on assiste à une récurrence du collapsus ; de nouveau, le faciès se grippe et la tension artérielle s'effondre (8-5). Ce second collapsus diffère du premier par sa longue durée et par sa résistance relative au traitement. L'injection simultanée de 2 ampoules de Pressyl, répétée environ toutes les quatre heures, ramène la tension maxima de 8 à 10. D'autre part, pendant ces douze premières heures, on assiste à la

montée en flèche de la température : 37° à 13 h. 30, 38°4 à 18 heures, 39°8 à 1 h. 30.

Cependant, à la fin de la nuit, le coma se dissipe progressivement ; après une période d'excitation ébrieuse, survenue vers 6 heures du matin, la malade se réveille complètement.

Le 7 février, à 9 heures, on retrouve la malade parfaitement lucide. Le teint est toujours pâle et cyanosé ; la tension artérielle est de 8,5-10.

Au traitement déjà entrepris, on associe la digitaline, à la dose de XX gouttes ; c'est seulement à la fin de la matinée que le collapsus semble céder et que la tension artérielle se stabilise à 9,5-5.

La température atteint alors 39°2 ; l'examen des poumons révèle à la base gauche une zone de submatité où le murmure vésiculaire est complètement aboli, sans signes adventices. Une radiographie faite à ce moment décèle une opacité non homogène, d'aspect pommelé et de contours flous, occupant la base gauche du cœur. On note une surélévation nette de la coupole diaphragmatique gauche dont le niveau est situé environ à 1 cm. au-dessus de la coupole droite. Il est difficile d'apprécier la déviation du médiastin et d'interpréter certaines déformations thoraciques en raison d'une scoliose ancienne.

Numération globulaire :

<i>Globules rouges</i> :	3.820.000
Hémoglobine :	95 %
<i>Globules blancs</i> :	12.000
Poly. neutrophiles :	86 %
Lymphocytes :	3
Monocytes :	11

Le soir, quelques râles crépitants fins apparaissent après la toux dans l'aire de matité ; la température atteint 39°8. Le lendemain, 8 février, il existe un souffle tubopleurale entouré de râles crépitants abondants ; la température s'élève à 40°5 ; la diurèse reste relativement abondante (1.200 gr.).

Mais le 9 février, un second foyer apparaît du côté droit et l'état général s'aggrave rapidement : la diurèse fléchit brusquement à 200 gr., la température dépasse 41°. La mort survient le 11 février, dans la matinée, dans l'hyperthermie (41°8). La veille de la mort, la malade avait rejeté une expectoration rouillée typique, fourmillant de pneumocoques.

En opposition avec l'évolution fâcheuse des deux cas précédents, nous fournissons une troisième observation où l'institution, bien que tardive, de la strychnothérapie à dose utile et des analeptiques cardio-vasculaires, a rétabli une situation qui semblait désespérée et a permis de sauver la malade.

OBSERVATION III.

Madame S..., 23 ans, est amenée le 25 mai à l'hôpital Broussais, à 20 h. 30. Elle aurait absorbé vers 15 heures environ 4 g. de gardénal.

A l'entrée, la malade est dans un coma profond en résolution musculaire complète. Les perceptions sensibles ou sensuelles ont disparu. Les réflexes tendineux persistent, mais très légers ; le réflexe cornéen est aboli, les réflexes pupillaires conservés. Elle est très pâle, le pouls est bien frappé. La tension artérielle prise à l'entrée est à 7-4.

On pratique immédiatement un lavage d'estomac, que la malade supporte bien.

A 20 heures, la malade avait reçu en ville 8 mgr de strychnine intra-veineux.

De 9 h. 15 à 10 h. 15, on pratique une injection de 5 cgr et une injection de coramine, et de 10 h. 45 au lendemain matin, elle reçoit alternativement toutes les demi-heures 1 cgr intra-veineux de strychnine plus une injection de coramine et dans la seconde demi-heure 1 cgr intra-veineux de strychnine et 5 cc. de solucamphre. L'aspect clinique, ce 26 mai, est en tout point identique à celui de la veille.

26 mai. — A 9 heures du matin, la tension artérielle est à 9-6 ; on pratique alors une injection de pressyl ; puis on reprend la strychnine à raison de 3 cgr toutes les demi-heures sans changement clinique.

A 12 h. 30, la tension est à 9-5 ; on réinjecte 2 cc. de pressyl.

A 15 h. 30, la malade se cyanose, le pouls devient filant, la tension artérielle tombe à 6, la minima étant imprenable ; on pratique aussitôt une injection de pressyl et de coramine et quelques instants plus tard, la tension était remontée à 10-6.

De 14 heures à 17 heures, on ne pratique que des injections de coramine et de pressyl ; à 19 heures, le collapsus paraît jugulé ; on reprend alors la strychnine.

De 19 h. 40 à 4 h. 30, on administre 1 cgr toutes les heures et une injection de coramine.

Le coma est à ce moment moins profond, le réflexe cornéen partiellement réapparu ; mais une heure après, le coma redevient profond.

27 mai. — Le vendredi matin, à 11 h. 45, on injecte à la malade 10 cgr de strychnine intra-veineux : les réflexes tendineux qui

étaient légèrement abolis réapparaissent, le pincement du nez détermine une réaction, mais le réflexe cornéen reste aboli.

A 13 heures, on administre encore 10 cgr de strychnine et une injection de pressyl intra-veineux.

La tension artérielle qui était à 9-4 monte en flèche à 14-8 en 10 minutes pour se fixer ensuite à 12-6.

A 14 h. 30, on injecte 18 cgr et à l'occasion d'un pincement de nez on assiste à une ébauche de convulsion strychnique.

A 15 heures, on réinjecte 20 cgr ; la malade *prononce alors les premières paroles.*

A 16 h. 30, on injecte 8 cgr.

On se sert alors de l'appareil de Jouvet pour la nuit et le lendemain.

28 mai. — Au matin, on arrive au chiffre total de 2 gr. 37.

L'état général est assez satisfaisant, le réflexe cornéen réapparu.

A 13 heures, la malade se cyanose, la température est à 40° et on constate à l'auscultation un double foyer aux bases.

On applique des ventouses scarifiées et on reprend la strychnine : 13 cgr dans 250 cc de sérum glucosé. A ce moment, on assiste à une convulsion strychnique brève : on pratique la respiration artificielle.

A 20 heures, on reprend la strychnine en injection continue jusqu'à 9 heures du matin. On administre de plus un pressyl toutes les trois heures qui maintient la tension aux environs de 10,5/6.

29 mai. — A 21 heures, l'état général est satisfaisant, la malade parle, répond aux questions, les réflexes sont normaux.

Depuis ce jour, on a maintenu la strychnine à un rythme

d'entretien et la malade est à l'heure actuelle dans un état satisfaisant, les foyers pulmonaires semblant en voie de disparition.

Nous retiendrons de cette observation que la strychnothérapie a été d'une *efficacité incontestable malgré le retard apporté au traitement* : il faut donc frapper vite et fort (notre malade a reçu 3 gr. 39) ; que d'autre part le *collapsus vasculaire a été évité* ou à certains moments son ébauche jugulée grâce à l'injection de pressyl à *hautes doses*.

CONCLUSIONS

I. — D'une étude clinique des *comas barbituriques mortels*, nous avons retenu que l'évolution fatale est surtout le fait d'*accidents de collapsus vasculaire* ou de *complications pulmonaires infectieuses*.

II. — L'étude physio-pathologique montre que ces deux éventualités redoutables sont la conséquence d'un même trouble, c'est-à-dire d'une *perturbation profonde du mécanisme régulateur de la vaso-motricité*.

III. — L'étude expérimentale de l'action de la *strychnine* dans les intoxications barbituriques, révèle que *son antagonisme ne joue précisément pas vis-à-vis de ces désordres circulatoires*. Par contre, les *analeptiques centraux et périphériques associés* présentent vis-à-vis de ces troubles une action antagoniste remarquable.

IV. — La *strychnothérapie* reste la base du traitement de l'intoxication barbiturique : la dose utile doit être administrée immédiatement par une *injection intraveineuse, très lente, mais massive*, sous le contrôle de la *percussion des réflexes*, selon une technique que nous développons.

V. — *Les analeptiques centraux et périphériques associés* comportent deux indications majeures :

— Dans les formes malignes du coma barbiturique, avec

collapsus précoce, ils sont employés à dose massive, immédiatement, avant même de commencer la strychnothérapie ;

— Dans les formes ordinaires, employées à dose moyenne, ils constituent la meilleure prévention des collapsus tardifs.

Vu : *Le Doyen,*
TIFFENEAU.

Vu : *Le Président de Thèse,*
VILLARET.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,
ROUSSY

BIBLIOGRAPHIE

- SCICLOUNOFF F. et HENRY G. — *Du traitement des intoxications barbituriques par les analeptiques à action centrale* ; Bull. Soc. Thérapeutique, 73, 3, p. 54 ; 9 fév. 38.
- CARRIÈRE et HURIEZ C. — *Traitement de l'intoxication aiguë par les barbituriques* ; Echo médical du Nord, 1934, p. 178.
- CHAVANY J.-A. — *Le barbiturisme aigu, toxicose neuro-végétative* ; Presse médicale, 5 déc. 34, p. 1957.
- CARRIÈRE et HURIEZ C. — *Discussion clinique et thérapeutique de onze cas de comas barbituriques* ; Presse médicale, 23 mars 1935, p. 465.
- CARRIÈRE G., HURIEZ Cl. et WILLOQUET P. — *Les lésions du barbiturisme aigu* ; Paris médical, 21 juillet 34, p. 61.
- MASSIÈRE et BEAUMONT. — *Contribution à la physiologie thérapeutique des intoxications barbituriques* ; Presse médicale, 2 janv. 1935, p. 4.
- BESSON et BOUCHARA H. — *Le pressyl dans le collapsus tensionnel et respiratoire des anesthésies* ; Anesthésie et analgésie, 4, 1, p. 35 ; fév. 1938.
- DESMAREST E. — *De la valeur hypertensive du pressyl* ; Anesthésie et analgésie, 3, 3, p. 391 ; juin 1937.
- BOUCHARA H. — *Etude expérimentale et clinique d'un nouveau sympathomimétique* ; Thèse, Paris, 1937.

HEYMANS C. — *Sur les mécanismes de la régulation proprioceptive du tonus vasculaire et de la pression artérielle.* ; Vol. Jubilaire du Prof. LIBENSKY.

HEYMANS C. et BAYLESS FR. — *Influence de l'anesthésie par la morphine-pernoctone ou la chloralosane sur la pression artérielle* ; Arch. int. de pharmacodynamie et de thérapie, 56, p. 419 ; 31 août 1937.

HEYMANS C. et BOUCKAERT J.-J. — *Influence des barbituriques sur les réflexes vasomoteurs médullaires proprioceptifs* ; Extr. vol. jubilaire Prof. DEMOOR.

IMP. SAINT - PIERRE
LANGRES (Hte-Marne)



